



## **Fysisk-biologisk model for tunge ioners biologiske effekt og anvendelse i radioterapien**

**Olsen, K.J.; Hansen, J.W.**

*Publication date:*  
1981

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link back to DTU Orbit](#)

*Citation (APA):*  
Olsen, K. J., & Hansen, J. W. (1981). *Fysisk-biologisk model for tunge ioners biologiske effekt og anvendelse i radioterapien*. Risø National Laboratory. Risø-M No. 2315

---

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Fysisk-biologisk model for tunge ioners biologiske effekt og anvendelse i radioterapien.

Kjeld J. Olsen og Johnny W. Hansen

Abstrakt. Det fysiske grundlag gennemgås for sporstruktur-teoriens anvendelse til bestemmelse af effekten af tung-ion bestråling af 1- og multihit systemer.

Ved anvendelse på biologiske systemer vises, at man ikke kan nøjes med at beskrive effekten af tung-ion bestråling ved en RBE-faktor, men at man i stedet må bruge det fuldstændige udtryk for sandsynligheden for overlevelse, der afhænger af dosis og bestrålingstype. Sporstruktur modellen kan anvendes ved dosis-effekt beregninger for neutron- og høj-LET bestråling, der gives sammen med lav-LET stråling.

INIS-deskriptorer: BIOLOGICAL RADIATION EFFECTS; DOSE-RESPONSE RELATIONSHIPS; DOSEMETERS; FRACTIONATED IRRADIATION; HEAVY IONS; IONIZING RADIATIONS; LET; MICRODOSIMETRY; NUCLEAR EMULSIONS; OXYGEN ENHANCEMENT RATIO; PARTICLE TRACKS; RADIATION DETECTORS; RADIATION QUALITY; RADIOTHERAPY; RBE; SURVIVAL CURVES.

UDC 615.849

Noter til to foredrag i afdelingen for radiofysik og onkologi, Københavns Amts Sygehus, Herlev. Februar 1981.

December 1981

Forsøgsanlæg Risø, 4000 Roskilde, Danmark

ISBN 87-550-0803-8

ISSN 0418-6435

Rise Repro 1982

## INDHOLD

	Side
1. INDLEDNING .....	5
2. GENEREL BESKRIVELSE AF SPORTEORIEN .....	6
3. BESKRIVELSE AF DEN TEORETISKE MODEL .....	9
4. EFFEKT AF HØJ-LET STRÅLING PÅ BIOLOGISKE SYSTEMER .	15
REFERENCER .....	23
FIGURLISTE .....	25



## 1. INDLEDNING

Kliniske erfaringer med stråleterapi er baseret på anvendelsen af lav-LET stråling, hvor den absorberede dosis er en tilstrækkelig beskrivelse af et strålingsfelt. Med høj-LET stråling, såsom neutroner, tunge ioner og  $\pi$ -mesoner er situationen straks en helt anden, idet strålingsfeltet nu består af et spektrum i energi og partikel art. Det kan være primære og sekundære ioner, sekundære elektroner og gamma-stråling, som hver især reagerer forskelligt med dosimetret eller det væv, vi bestråler, og således bidrager til den totale skade på en ret kompleks måde. Det betyder, at måling af absorberet dosis ikke længere er tilstrækkeligt til at forudsige den effekt, som vi ønsker, idet denne ikke er en entydig funktion af dosis. Anvendelsen af simple omregningsfaktorer fra dosis til effekt er ikke særlig hensigtsmæssig og vil i de fleste tilfælde give et forkert resultat. Selv i de tilfælde, hvor det blot er et spørgsmål om at korrelere dosis og effekt proportionalt, bliver situationen ret hurtigt uoverskuelig, idet der skal korrigeres både for partikelart, energispektrum og den vævstype, der er tale om. Man kan kort sige, at for høj-LET stråling er isodosiskonturer kun isoeffektkonturer, hvis partikel energispektret er konstant. Endvidere vil en dosis-effekt kurve ikke være den samme for forskellige materialer og partikel kvaliteter.

Når vi taler om en detektors eller et vævs response til ioniserende stråling af forskellig art eller kvalitet, benytter vi et begreb, som vi kalder den relative biologiske effektivitet, RBE, og udtrykker den f.eks. som funktion af LET, Fig. 1. RBE angiver forholdet mellem dosis givet ved lav-LET stråling, som regel med 200 kVp røntgen som reference, og dosis givet ved høj-LET stråling, der medfører samme effekt. Kurverne på Fig. 1 viser, at forskellige biologiske systemer udviser en kraftig variation i RBE's afhængighed af LET, hvor dosis for maximum RBE i denne figur kan variere med en faktor 10. Det ses endvidere, at celler udviser en stigning i RBE og derefter et fald, hvorimod nogle bakterietyper ligesom de fleste fysiske detektorer udviser en faldende RBE med stigende LET. Denne forskel i

forløbet af RBE som funktion af LET viser, at man ikke éntydigt kan tale om høj- eller lav-LET stråling uden samtidig at gøre klart hvilket materiale, der tales om. Eller sagt på en anden måde: LET er ikke en éntydig og dermed ikke en god parameter til beskrivelse af materialers følsomhed over for ioniserende stråling. Vi må derfor forsøge at finde bedre parametre til at skelne mellem høj- og lav-LET stråling.

## 2. GENEREL BESKRIVELSE AF SPORTEORIEN

Sporteorien er udviklet til at beskrive sværtning i fotografiske emulsioner omkring banen af en tung partikel. Fotografiske emulsioner er opbygget af sølvbromid krystaller i en gelatine basis. Der kan være tilsat små mængder (ppm) af andre stoffer, der kan betyde en drastisk ændring af emulsionens følsomhed. Et eksempel på et sådant spor er vist i Fig. 2. Det ses tydeligt, at sporet er uregelmæssigt og i starten kun sværter med store mellemrum og først til sidst, hvor ionen er bremsset næsten helt op, er det blevet til et sammenhængende spor. Det første uregelmæssige stykke er analogt til clusterteorien<sup>1)</sup> for vekselvirkningen mellem stråling og stof, hvor energiafsætningen tænkes at ske i diskrete step på ca. 50-100 eV i clusterne med ioniserede og exciterede atomer og molekyler. Strålingseffekten fremkommer derefter ved diffusion af energien bort fra clusterne i form af ladede partikler og radikaler. LET angiver kun middelenergitabet pr. vejlængdeenhed og er derfor ikke velegnet som parameter for strålingseffekten.

Sølvbromidkornenes fysiske dimensioner er ca. 0.2  $\mu\text{m}$ , der med en massefylde på ca. 9 giver en udstrækning på ca. 2  $\mu\text{m}$  ved massefylde 1. Filmulsionen kan tænkes opbygget af en række strålingsfølsomme elementer eller detektorer, hver bestående af et sølvbromidkorn, hvis response over for stråling er bestemt af middeldosis til elementet. For biologiske systemer antages det følsomme element hyppigt at være cellekernen, der har en

udstrækning på få  $\mu\text{m}$  altså ca. den samme som selvbrømidkornet omregnet til samme massefylde. Mere korrekt er det dog at bruge DNA molekylet som det følsomme element. Da DNA er snoet og desuden i størstedelen af cellecyclus er bundet til cellemembranen, er DNA's størrelse som strålingsfølsomt element ikke veldefineret, især ikke da energien har mulighed for at blive transporteret adskillige hundrede basepar bort fra, hvor den oprindelig blev afsat.

Ved fysiske detektorer kan det følsomme element svinge i størrelse fra et enkelt molekyle som ved dye film dosimetret til adskillige nm i tilfælde, hvor kollektive fænomener spiller en stor rolle, f.eks. scintillatoropløsninger.

Fysiske og biologiske systemers response på lav-LET stråling kan hyppigt karakteriseres ved en parameter  $m$ , der er et mål for, hvor mange gange det strålingsfølsomme element skal rammes af en elektron, der afsætter energi i elementet. I sporteorien kaldes denne parameter for "hittedness".

Fotografiske emulsioner kan ved tilsætning af stoffer, der øger eller mindsker følsomheden evt. ved anvendelse af specielle fremkaldelsesprocedurer, bringes til at variere fra 1- til 8-hits detektorer. Sandsynligheden for aktivering af et følsomt element kan beskrives ved Poisson-statistik,  $P = \text{sandsynligheden for aktivering} = (1 - \exp[-D/D_{37}])^m$ , hvor  $D_{37}$  er en karakteristisk dosis svarende til, at hvert element i middel er ramt en gang, og  $m$  angiver førnævnte hittedness. Nogle dosimetre f.eks. LiF-TLD udviser blandet 1- og 2-hit response.

1-hit response karakteriserer de fleste fysiske detektorer. For en ideel detektor betyder dette: 1) at de er lineære i dosis response op til doser af størrelsesordenen  $0.1 \times D_{37}$ , 2) at der ikke er nogen dosishastighedseffekt, da det følsomme element kan aktiveres af en enkelt elektron, 3) at i et log-log plot vil alle dosis-response kurver være  $45^\circ$  linier, hvad enten det drejer sig om lav- eller høj-LET stråling, samt 4) at der er en monoton aftagen af RBE med stigende LET som vist på Fig. 1 for bakterierne. For en 1-hit detektor, hvor aktivering-



gen kan ske ved passage af en enkelt elektron gennem elementet, kan RBE altså aldrig blive større end 1.

Ved mindre følsomme emulsioner skal sølvbromidkrystallen rammes mere end en gang af elektroner, og man vil se en supralinearitet i dosis response over for lav-LET stråling. Et eksempel på dette er vist i Fig. 3. Denne kurve minder om overlevelseskurven for biologiske systemer og antyder, at fysiske detektorer ved passende valg kan bruges til at studere strålingseffekten på biologiske systemer, f.eks. ved lave doser.

RBE for multihit-detektorer, d.v.s.  $m \geq 2$  kan være både større eller mindre end 1. Ved at koncentrere dosis til et smalt område langs partiklens bane vil RBE kunne blive større end 1. Bliver koncentrationen derimod for kraftig, d.v.s. dosis bliver sammenlignelig med  $D_{37}$ , begynder RBE at falde, hvilket også fremgår af Poisson-ligningen. Dette svarer til variationen af RBE med LET for celler i Fig. 1.

Studiet af spor fra tunge ioner i fotografiske emulsioner som vist i Fig. 2 har fået Katz<sup>2)</sup> til at skelne mellem to typer aktiveringsprocesser, "gamma-kill" og "ion-kill". Gamma-kill betyder, at aktivering af det strålingsfølsomme element sker ved, at det rammes enten af elektroner fra lav-LET stråling eller  $\delta$ -stråler fra 2 eller flere ioner. Der er altså ingen rumlig eller tidsmæssig korrelation mellem de elektroner, der rammer det følsomme element. Ved ion-kill rammes elementet enten direkte af ionen, eller elementet ligger så tæt på ionens bane, at det rammes af to eller flere  $\delta$ -stråler fra ionen. Denne skelnen mellem de to typer processer er vigtig. Gamma-kill kan kun forekomme ved et beam af partikler, og sandsynligheden for gamma-kill vil afhænge af partikeltæthed og dermed af dosis. Ved lave doser bliver gamma-kill altså meget lidt sandsynlig, da middeltætheden af elektroner aftager proportionalt med dosis, hvorved sandsynligheden for gamma-kill skulle falde med  $D^m$ .

I modsætning hertil er ion-kill processen knyttet til den enkelte partikel, og sandsynligheden herfor beskrives for den enkelte partikel ved et tværsnit. For et partikelbeam vil ion-kill

sandsynligheden falde lineært med dosis, da antallet af partikler falder lineært med dosis. Det skal bemærkes, at en enkelt elektron ikke kan være årsag til ion-kill ifølge det ovenfor anførte. Man skal derfor ikke forvente nogen effekt af passagen af en enkelt elektron gennem en multi-hit detektor.

Sporene af de tunge partikler i Fig. 2 skyldes ion-kill. Det usammenhængende spor kaldes "grain-count", mens det sammenhængende fede spor kaldes "track-width". Grain-count er typisk for hurtige ioner med lave ladningstal f.eks. protoner, mens track-width er typisk for ioner med høje ladningstal og tilsvarende høj LET.

### 3. BESKRIVELSE AF DEN TEORETISKE MODEL

Sporteorien, som den er udviklet af Katz og medarbejdere<sup>3)</sup>, bygger på den hyppigt oversete kendsgerning, at uafhængig af, om den primære stråletype er gamma-, røntgen-, elektron-, neutron- eller partikelstråling, sker påvirkning af detektoren via sekundære, tertiære og højere ordens elektroner. Det er desuden en basal antagelse, at de detektorer, der omtales, er meget mere følsomme over for ionisationer end for excitationer, d.v.s. at de er meget mere følsomme over for røntgen-stråling end over for ultra-violet lys for samme absorberede dosis. Dette er opfyldt for de fleste fysiske detektorer og for næsten alle biologiske systemer<sup>4)</sup>.

For at forstå effekten af det sekundære elektronspektrum må vi se på ionisationstversnittets forløb som funktion af energien. Dette er vist på Fig. 4. Det ses, at kurverne for molekylær brint og for kviksølv er så godt som identiske trods den store forskel i atomnumrene.

Der er en typisk nedre grænse for ionisering omkring 10 eV, et maximum ved ca. 100 eV og en langsom aftagen til et meget lille

tværsnit ved 10 keV. Det fremgår heraf klart, at hovedparten af ionisationer skyldes elektroner i energiintervallet 10 eV til 10 keV. Figur 5 viser nedbremsningspektre i aluminium for  $^{64}\text{Cu}$  og  $^{198}\text{Au}$  beta stråler med henholdsvis 0.57 og 0.96 MeV maximum energi. Af disse spektre fremgår, at de er næsten identiske under 10 keV uanset forskellen i den primære energi. Dette betyder, at så længe primær energien af elektronerne er stor sammenlignet med 10 keV, vil formen af nedbremsningspektret for lave energier være uafhængigt af, hvorfra elektronerne oprindeligt kommer. Detektor response, som er proportionalt med produktet af spektret for ionisationstværsnit og spektret for nedbremsnings af elektronerne, må være det samme for enhver lav-LET strålingsart, sålænge som reference-strålingsarten og den stråling, som den sammenlignes med, har en energi, der er stor sammenlignet med 10 keV. Den konklusion, der kan udledes af dette, er, at strålingsskader for lav-energi elektroner vil være identiske med skader opnået ved anden lav-LET stråling. Herefter vil problemet koncentreres om at finde dosisfordelingen omkring partiklens spor. Den beregnede dosisfordeling kan da konverteres til fordeling af strålingsskade, når detektorens dosis-response karakteristik for lav-LET stråling er eksperimentelt bestemt.

Formen af dosis-response karakteristikken for et system bestrålet med gamma-stråling har stor betydning ved bestemmelse af dosis response for forskellige høj-LET strålingsarter. Dosis-response forholdet for gamma-stråling benyttes til at overføre den radiale fordeling af lokal dosis omkring ionens spor til en radial fordeling af sandsynlighed for skade.

Skader for lave doser vil typisk være af betydning i radiale afstande på ca. 0.1  $\mu\text{m}$  fra centrum af ionens spor. For afstande mindre end 0.1  $\mu\text{m}$  vil dosis være høj og muligvis overstige mætningsdosis som målt ved lav-LET stråling. Forholdet mellem den samlede dosis afsat i højdosisområdet og den samlede dosis afsat i lavdosisområdet har betydning ved bestemmelse af strålingskvalitetens effektivitet. Hvis dosis-response kurven for gamma-stråling er eksponentiel, vil ifølge sporteorien dosis-response kurven for en hvilken som helst ioniserende strålings-

kvalitet have et eksponentielt forløb, og RBE vil aldrig kunne blive større end 1. Hvis overlevelseskurven for gamma-stråling udviser en skulder vil formen af dosis-response kurven for andre strålingskvaliteter kunne være forskellig, og RBE vil kunne blive større end 1. Denne sidste situation er langt mere kompleks og vil blive behandlet i et senere afsnit.

Mange systemers response til både høj- og lav-LET stråling kan beskrives ved Poisson statistik, således at sandsynligheden for aktivering af et følsomt element er  $P = (1 - \exp(-\bar{D}/D_{37}))^m$ , hvor  $\bar{D}$  er middeldosis over det følsomme element,  $D_{37}$  er den ekstrapolerede  $D_{37}$  dosis for gamma-stråling og  $m$  er ekstrapolations-tallet ligeledes for gamma-stråling. Mange fysiske detektorer er 1-hit detektorer, d.v.s.  $m = 1$ , mens de fleste biologiske detektorer er multihit, d.v.s.  $m > 1$ .

Beskrivelse af modellen for sporstruktur vil til at begynde med blive begrænset til kun at omfatte 1-hit detektorer, da disse beregningsmæssigt er mindre komplicerede, men som i princippet svarer til multihit detektorer. Det antages, at detektoren er sammensat af strålingsfølsomme elementer i form af små cylindre med diameter og længde lig med  $2a_0$ , og hvor cylinderens længdeakse er parallel med og anbragt i afstanden  $t$  fra ionens spor, Fig. 6. Når cylindrene er placeret således, vil de være påvirket af et stærkt varierende dosis felt omkring ionens spor, men til bestemmelse af den påførte skade, skal dosis til den enkelte cylinder beregnes som en middeldosis.

Fordelingen af dosis omkring ionens spor beregnes fra Bethe-Bloch ligningen, som giver antallet af delta-stråler per energiinterval dannet per enhedsvejlængde langs ionens spor, samt af en formalisme for energiofsætning af lav-energi elektroner. Uden at gå i detaljer kan formelen til beregning af dosisfordelingen  $\bar{D}_\delta(t)$  udtrykkes således:

$$\bar{D}_\delta(t) = \frac{1}{\pi a_0^2} \int_{t-a_0}^{t+a_0} D_\delta(t) \cdot A(a, t) dt$$

hvor 
$$D_{\delta}(t) = \frac{1}{2\pi t dt} \int_{\omega_r}^{\omega_{max}} \frac{dn(\omega_r)}{d\omega_r} \cdot \frac{d\omega_r}{dt} d\omega$$

og  $A(a_0, t)$  er en geometrifaktor bestemt af det strålingsføl-somme elements størrelse og placering i afstand fra ionens spor.

$(2\pi t dt)^{-1}$  er et volumenelement per enhedsvejlængde langs ionens spor,  $\frac{d\omega_r}{dt}$  er stopping power for delta-stråling, og  $\frac{dn(\omega_r)}{d\omega_r}$  er energifordelingen af delta-stråler, givet ved Bethe-Bloch ligningen

$$\frac{dn(\omega_r)}{d\omega_r} = \frac{2\pi N e^4}{mc^2} \cdot \frac{z_{eff}^2}{\beta^2} \cdot \frac{1}{\omega_r^2}$$

$N$  er antallet af frie elektroner per volumenenhed i detektoren,  $e$  og  $m$  er henholdsvis elektronens ladning og masse,  $c$  er lysets hastighed,  $z_{eff}$  og  $\beta$  er henholdsvis ionens effektive ladning og hastighed relativt til lysets hastighed, og  $\omega_r$  er primær energien af de dannede delta-stråler.

Bethe-Bloch ligningen er ikke gældende for meget små rækkevidder, d.v.s. for meget lave elektronenergier, hvor bindingseffekter spiller en rolle ved bestemmelsen af energispektret. Dette problem kan tildels omgås ved, at et område med radius  $a_0$  og med centret placeret i centrum af ionens bane betragtes adskilt fra den øvrige detektor. Den totale energi afsat af delta-strålerne, som har større rækkevidde end  $a_0$ , beregnes fra Bethe-Bloch ligningen. Den afsatte energi i kernen af sporet, d.v.s. i det centrale element, kan nu beregnes ved en subtraktion af den af ionen totalt afsatte energi og energien afsat i det, vi kalder sporet, d.v.s. området uden for det centrale element.

Det vil føre for vidt at gå ind på en detaljeret beregning af dosisfordelingen, men her skal blot vises et dosisprofil med den normerede middeldosis i et element  $\bar{D}\beta^2/z_{eff}^2$  som funktion af afstanden  $t$  fra centrum af kernen, Fig. 7. Af figuren fremgår det: 1) at for afstande af  $t < a_0$ , d.v.s. i kærnearealet, varierer dosis  $\bar{D}$  proportionalt med  $\frac{a_0^2}{z_{eff}^2\beta^2} a_0^{-2}$ , hvilket betyder, at middeldosis i kernen er omvendt proportional med kvadratet på

radius af det følsomme element. 2) for  $t > 3a_0$  varierer dosis med  $z_{eff}^2 \beta^{-2} t^{-2}$ , hvilket betyder, at middeldosis er uafhængig af størrelsen af det følsomme element for afstande større end 3 gange radius af det strålingsfølsomme element fra sporets centrum. I alle tilfælde varierer middeldosis med  $z_{eff}^2/\beta^2$ , hvilket tyder på, at  $z_{eff}^2/\beta^2$  er en vigtig parameter.

Dosis-effekt er som tidligere nævnt beskrevet ved Poissons ligning  $P(z, \beta, t, a_0) = 1 - \exp(-\bar{D}(z, \beta, t, a_0)/D_{37})$ , hvor  $\bar{D}(z, \beta, t, a_0)$  er dosis midlet over det strålingsfølsomme element med radius  $a_0$  i afstanden  $t$  fra ionens spor.  $P(z, \beta, t, a_0)$  udtrykker den del af de strålingsfølsomme elementer, som ligger i afstanden  $t$  fra ionens spor, og som bliver inaktiveret af den indkomne ion. For nu at kunne beregne den totale effekt af ionen på targets i alle afstande fra ionens spor må sandsynlighederne for at ramme og inaktivere et element integreres op over hele det område eller volumen, som berøres af den indkomne ion. Denne integration giver den totale inaktiveringssandsynlighed eller tværsnit  $\sigma_T$  for inaktivering:

$$\sigma_T = 2\pi \int_0^{t_{max}} P(z, \beta, t, a_0) t dt$$

En detektors strålingsfølsomhed over for tunge ioner er defineret som forholdet mellem det totale tværsnit  $\sigma_T$  og den totalt afsatte energi  $E_T$ , mens strålingsfølsomheden for lav-LET stråling, f.eks. gamma-stråling, er beskrevet ved  $1/D_{37}$ . Den relative biologiske effekt, RBE, er defineret som forholdet mellem strålingsfølsomheden for tunge ioner og strålingsfølsomheden for lav-LET stråling.

$$\text{Strålingsfølsomhed for ioner } k_i = \frac{\sigma_T}{E_T}$$

$$\text{Strålingsfølsomhed for lav-LET stråling } k_\gamma = \frac{1}{D_{37}}$$

$$\text{RBE} = \frac{k_i}{k_\gamma} = \frac{\sigma_T \cdot D_{37}}{E_T}$$

Den totalt afsatte energi i et volumenelement kan udtrykkes ved

dosis  $\bar{D}$ , når man kender massen af volumenelementet, d.v.s.  $E_T \sim k\bar{D}$ , hvor  $k$  er en proportionalitetsfaktor.

En rækkeudvikling af eksponentialfunktionen i udtrykket for sandsynligheden  $P(z, \beta, t, a_0) \simeq \bar{D}/D_{37} - \frac{1}{2} \bar{D}^2/D_{37}^2 + \dots$  viser at for værdier af  $\bar{D}(z, \beta, t, a_0) \ll D_{37}$  kan tværsnittet tilnærmelsesvist udtrykkes som  $\sigma_T \simeq \bar{D}/D_{37}$ , hvorved RBE bliver lig med 1.

Betragter vi nu sporprofilet i Fig. 7, kan effektiviteten kvalitativt forklæres ud fra en vandret tegnet linie i punktet  $D_{37}\beta^2/z^2$ . Hvis denne linie ligger over plateauet for dosisprofilet for det aktuelle  $a_0$ , er  $\bar{D}/D_{37}$  mindre end 1 for alle følsomme elementer, der berøres af ionen, der er intet spild af energi, og  $RBE \sim 1$ . Ligger den vandrette linie derimod under plateauet bliver  $\bar{D}/D_{37}$  større end 1, og der indtræffer mætning i den del af de følsomme elementer, som ligger inden for den del af profilet, som afskæres af linien. Der vil forekomme et spild af energi, og RBE vil være mindre end 1. Ved på samme måde som før at betragte rækkeudviklingen af eksponentialfunktionen vil man se, at for værdier af  $\bar{D}(z, \beta, t, a_0) \gg D_{37}$  bliver  $\sigma_T < \bar{D}/D_{37}$ , hvorved RBE bliver mindre end 1.

Strålingsfølsomheden  $k_i$  for forskellige ioner som funktion af LET og med  $D_{37}$  og partiklens atomnummer som parametre er vist i Figur 8. Heraf fremgår det, at strålingsfølsomheden  $k_i$  er en multifunktion af LET, hvilket igen viser, at LET ikke er en éntydig parameter til beskrivelse af strålingskvaliteten.

Ved beregninger på et tykt target, hvor ionen taber en stor del af sin energi eller eventuelt bremses helt op, er det nødvendigt at udføre en track segment beregning. I denne beregning opdeles detektoren i et antal segmenter, i hvilke ionens relative hastighed  $\beta$  og effektive ladning  $z_{eff}$  kan betragtes som værende konstante. For hvert segment beregnes ionens middel LET, inaktiveringstværsnit  $\sigma_T$ , afsatte energi  $E_T$  og RBE. Den totale RBE for target beregnes som en middel RBE over alle segmenter, hvor RBE for det enkelte segment er vægtet med den afsatte energi i segmentet i forhold til den totalt afsatte energi i hele target.

#### 4. EFFEKT AF HØJ-LET STRÅLING PÅ BIOLOGISKE SYSTEMER

Den simple eksponentielle karakter af  $\gamma$ -dosis response funktionen brugt i de foregående afsnit har som forudsætning, at inaktiveringssandsynligheden er uafhængig af, om detektoren er blevet bestrålet tidligere. Det betyder f.eks., at response på en given dosis  $D$  er den samme, hvad enten den gives på én gang eller deles op i flere doser adskilt med tidsrum, der er små sammenlignet med detektorens rent fysiske stabilitet. Dette bruges ved dosimetre, der bestemmer integral dosis over større tidsrum f.eks. 1 måned.

Disse detektorer er 1-hit detektorer d.v.s., at en enkelt elektron, der passerer gennem det følsomme område, kan aktivere dette. Disse detektorer har derfor principielt ingen dosishastigheds effekt, og man kan med fordel bruge tværsnit til at beskrive effekten af et partikelbeam, idet den totale effekt produceret af et beam kan beregnes som produktet af effekten af en enkelt partikel og antallet af partikler i beamet.

Nogle fysiske detektorer og de fleste biologiske systemer viser mere komplekse dosis-response kurver. Disse kan tolkes som, at enten skal target inaktiveres af flere elektroner, eller også er der flere targets, der skal inaktiveres. Som eksempler på fysiske detektorer kan nævnes nogle af termoluminiscens toppene i LiF-TLD dosimetre<sup>5)</sup> og visse fotografiske emulsioner<sup>6)</sup>.

For multi-hit single target er inaktiveringssandsynligheden  $P = (1 - e^{-D/D_{37}})^m$ , hvor  $m$  er et helt tal større end 1. På Fig. 9 er vist forløbet af dette udtryk ved forskellige værdier af  $m$ . Hvis vi i stedet beregner sandsynligheden for overlevelse  $S = 1 - P$  fås  $S = 1 - (1 - e^{-D/D_{37}})^m$ . Forløbet af  $S$  for et biologisk celledsystem er vist i Fig. 10.

Den sigmoide kurve på figur 9 viser klart, at i modsætning til fysiske detektorer afhænger response på en given total dosis af om denne er givet på én gang eller delt på flere fraktioner. Eksperimentelt findes også, at response aftager med stigende



antal fraktioner for samme total dosis. Biologiske systemer viser som regel også en dosishastighedseffekt, således at response for en given dosis aftager med dosishastighed, når denne falder til under 100 rad/min.

"Skulderen" på overlevelseskurven i Fig. 10 tilskrives akkumulering af sublethale skader svarende til, at en enkelt elektron, der passerer igennem cellen, ikke kan dræbe den, men kun aktivere den til en mellemtilstand, der så kan omdannes yderligere ved passage af en eller flere elektroner. Dosishastighedseffekten skyldes, at der er en række reparationsmekanismer, der helt eller delvis kan afbøde virkningen af disse sublethale skader ved en konkurrence mellem reparation af disse skader og dannelse af lethale skader, ved at cellen yderligere rammes af en eller flere elektroner.

Parametrene  $m$  og  $D_{37}$  kan findes ud fra overlevelseskurven Fig. 10.  $D_{37}$  fra den lineære del af kurven, og  $m$ , som hyppigt kaldes for ekstrapolationstallet, findes ved en ekstrapolation af det lineære stykke af kurven til  $D=0$ , og som giver  $S=m$ .

Hyppigt beskrives overlevelseskurven i Fig. 10 ved en to-komponent funktion enten  $S=1-(1-e^{-(\alpha D+\beta D^2)})$  eller  $S=e^{-D/D_1} \cdot (1-(1-e^{-D/D_2})^m)$ . Det første udtryk er den såkaldte  $\alpha$ - $\beta$  model eller Rossi-Kellerer model<sup>7)</sup>.  $\alpha$  tænkes meget lille i forhold til  $\beta$  for lav-LET stråling således, at aktivering eller celledød sker ved absorption af energi i to trin.  $\alpha$  er relateret til middellineal dosis ( $\bar{Y}_D$ ) over et område på 1  $\mu m$  simulerende en cellekerne, der er det strålingsfølsomme element i en celle.  $\alpha$  øges med stigende  $\bar{Y}_D$  således, at det relative bidrag fra et-trins processerne øges med LET, og skulderen mindskes.

Megen anstrengelse har gjort det muligt at måle  $\bar{Y}_D$  for forskellige stråletyper. Modellen har haft nogen succes ved at kunne korrelere ændringer i  $\bar{Y}_D$  med ændringer i  $\alpha$  og  $\beta$ . Problemer med at forklare  $S$ 's variation med LET over et større LET område har medført stigende kompleksitet i modelbeskrivelsen<sup>8)</sup>, samtidig med, at forsøg med meget lav-energetisk røntgenstråling,  $E < 2 \text{ keV}$ <sup>9)</sup>, har antydnet, at i stedet for 1  $\mu m$  er det snarere nogle

få nm, man skal bruge i  $\bar{Y}_D$  beregningen. Modellen kan umiddelbart tilpasses mange data, men har ikke stor prædiktiv værdi.

Den anden formel bruges hyppigt inden for radiobiologi. Der kan rejses den indvending mod den, at hvis  $D_1/D_2 > 0.1$  betyder det, at inaktiveringssandsynligheden for 1-hit processen er så stor, at RBE for høj-LET stråling ikke bliver større end 1. Omvendt betyder leddet  $e^{-D/D_1}$  intet, hvis  $D_1/D_2 < 0.02$ .

Begge ovennævnte modeller deler skader op i to typer, en som cellen kan reparere jvnf. skulderen på overlevelseskurven og leddet  $1-(1-e^{-D/D_{37}})^m$  og en anden type skader, som regel kaldet irreparerbare skader.

Cohen modellen<sup>10)</sup> til beregning af effekten af stråleterapi ved lav-LET stråling antager, at  $D_1/D_2$  er 0.5, så ca. 1/3 af cellerne dræbes ved irreparerbare skader<sup>11)</sup>.

Rossi-Kellerer modellen antager, at der skal dannes to sublethale skader inden for en afstand af 1  $\mu m$ , for at en irreparerbar skade kan forekomme. For en nærmere beskrivelse af Rossi-Kellerer modellen og mikrodosimetriske studier henvises til litteratur referencerne<sup>7,8,9)</sup>.

Samtidig med fremkomsten af Rossi-Kellerer modellen har Katz udviklet sin sporstruktur model<sup>3)</sup> til også at omfatte biologiske systemer. Udgangspunktet er igen en to-komponent model. Med analogi fra partikelspor i emulsioner taler Katz om ion-kill som en proces, hvor der sker en inaktivering som følge af en enkelt partikels passage gennem en celle, eller at cellen kan ligge så tæt på partikelsporet, at den inaktiveres som følge af flere delta stråler stammende fra en enkelt ion. Sandsynligheden for inaktivering ved denne ion-kill proces kan beskrives ved et tværsnit. Biologiske systemer har imidlertid mulighed for at akkumulere sublethal skade f.eks. svarende til, at der er flere targets, der skal ødelægges, før skaden kommer til udtryk. Cellen kan derfor også ødelægges ved at blive ramt af deltastråler fra to eller flere forskellige partikler. Denne form for celledrab kalder Katz gamma-kill med tydelig analogi

til lav-LET stråling, som netop forårsager skader på denne måde. Matematisk kan dette udtrykkes ved formlen

$$P = \pi_i \times \pi_\gamma$$

hvor  $\pi_i$  er sandsynligheden for skade ved ion-kill og  $\pi_\gamma$  sandsynligheden for gamma-kill.

$\pi_\gamma$  vil være givet ved formlen

$$\pi_\gamma = (1 - e^{-(1-A) \cdot D/D_{37}})^m$$

hvor A er den del af dosis D, der afsættes som ion-kill.

Analogt kan  $\pi_i$  beskrives ved formlen  $\pi_i = 1 - e^{-\sigma D/L}$ , hvor L=LET for ionen.  $\sigma$  kan beregnes som allerede anført for fysiske detektorer.

$$\sigma = 2\pi \int_0^{t_{max}} \rho(z, \beta, t, a_0, D_{37}, m) t dt$$

hvor

$$\rho(z, \beta, t, a_0, D_{37}, m) = 1 - \exp(-D(z, \beta, t, a_0)/D_{37})^m$$

På figur 11 er vist resultatet af denne integration for en række forskellige værdier af  $z, \beta, m$  med  $\sigma/a_0^2$  som ordinat og  $z^2/\kappa\beta^2$  som abscisse, idet  $\kappa$  defineres ved  $\kappa = D_{37} \cdot a_0^2 / 2 \cdot 10^{-7}$  erg/cm.  $\kappa$  er relateret til cellens fysiske dimensioner.

Det ses umiddelbart, at indhyldningskurven for multihitkurverne ( $m \geq 2$ ) ændrer hældning for stigen  $z^2/\kappa\beta^2$  og viser plateau værdi  $\sigma_0 = 1.4\pi a_0^2$  for  $z^2/\kappa\beta^2 = 4$  svarende til, at man i emulsioner overgår fra grain-count, d.v.s. et kornet spor af en ion, til et fedt sammenhængende spor, track-width. I cellulære systemer betyder track-width, at al energi afsættes ved ion-kill processen, d.v.s.  $A=1$ . Ved værdier af  $z^2/\kappa\beta^2 < 1$  kan  $\sigma$  approximeres ved  $\sigma/\sigma_0 = (1 - \exp[-z^2/\kappa\beta^2])^m$ , hvor  $\sigma_0$  er den tidligere anførte værdi på  $1.4 \cdot \pi \cdot a_0^2$ . Både teoretisk og eksperimentelt findes  $\sigma$  i de fleste tilfælde at være ret forskellig fra cellen eller cellekernens geometriske tværsnit. Katz behandler derfor  $\sigma_0$  som

en cellulær parameter og siger, at Fig. 11 beskriver det relative forløb af  $\sigma$  tilfredsstillende. I modellen for overlevelseskurven findes der således 4 cellulære parametre nemlig  $\sigma_0$ ,  $\kappa$ ,  $D_{37}$  og  $m$ , der sammen med ionparametrene  $z$  og  $\beta$  bestemmer  $A$  og  $\sigma$ . Man må imidlertid bemærke, at man ikke kan separere ion- og celleparametre, idet alle indgår i beregningen af dosisfordelingen og dermed også af  $A$ . Katz gør med rette opmærksom på, at dette betyder, at man ikke generelt kan tale om høj- og lav-LET stråling uden at specificere, hvilket cellulært system det drejer sig om. Dette ses umiddelbart af udtrykket for  $A$ ,

$$A = (1 - \exp[-z^2/\kappa\beta^2])^m$$

Hvis  $A$  er lille, har vi at gøre kun med gamma-kill processer, d.v.s. strålingen er ækvivalent med en lav-LET stråling. For samme værdi af  $z$  og  $\beta$  kan man for et andet cellulært system have  $A=1$ , d.v.s. udelukkende ion-kill processer. Disse eksempler viser, at udtrykkene høj- og lav-LET stråling er relative.

De cellulære parametre  $D_{37}$  og  $m$  beregnes ud fra overlevelseskurver ved  $\gamma$ -stråling.  $\sigma_0$  og  $\kappa$  kan beregnes ud fra overlevelseskurver ved tung-ion bestråling som

$$-\left(\frac{dS}{dD}\right)_{D \rightarrow 0} = \frac{\sigma}{L}$$

$$-\left(\frac{dS}{dD}\right)_{D \rightarrow \infty} = \frac{\sigma}{L} + (1-A) \cdot D_{37}$$

Når  $A$ ,  $z$  og  $\beta$  er kendt, kan  $\kappa$  beregnes ud fra ovenfor anførte formel. Som eksempel på anvendelsen af disse udtryk er på Fig. 12 vist, hvordan modellen passer på eksperimentelle data.

Det funktionelle udtryk for dosis-response gør det muligt at beregne to vigtige parameters variation med LET, nemlig RBE og ilt-effektens størrelse. RBE angiver forholdet mellem den dosis lav-LET stråling, som regel med 200 kVP x-rays som reference, og den dosis af høj-LET stråling, der skal gives for at opnå samme effekt. For at anskueliggøre problemet er på Fig. 13 vist en overlevelseskurve for lav-LET stråling og tilsvarende for

høj-LET stråling med  $A=0.2$ . RBE ses tydeligt at øges med aftagende dosis. Dette skyldes skulderen på lav-LET kurven, hvor høj-LET kurven er næsten monoexponentiel. Forøgelsen af RBE ligger i ion-kill processen. For et givet dosisniveau vil RBE øges med LET, indtil et maximum nås ved en A-værdi på  $\approx 0.5$ , d.v.s. der afsættes lige meget energi i ion-kill og gamma-kill. Når LET øges derudover, vil RBE falde, idet der vil ske en "over-kill", d.v.s., refererende til afsnittet om fysiske detektorer, at dosis nær ionens spor er meget højere end nødvendigt for at forårsage celledrab. Dette sker, når vi når track-width regimet for emulsioner. Fænomenet med faldende RBE kan også ses på Fig. 12 for de højeste LET-værdier.

Hvis man sammenholder udtrykket for den overlevende fraktion  $S = [\exp(-\sigma \cdot D/L)] \cdot [1 - (1 - \exp[-(1-A) \cdot D/D_{37}])^m]$  for høj-LET stråling og  $S = 1 - (1 - e^{-D/D_{37}})^m$  for lav-LET stråling, ses umiddelbart, at RBE for høj-LET stråling vil øges med aftagende dosisniveauer. I Rossi-Kellerer modellen<sup>7)</sup> angives, at RBE vil være proportional med  $D^{-1/2}$ . Der findes en del undersøgelser af RBE ved lave doser for neutroner. Generelt findes meget høje værdier f.eks. op til 400 for kataraktdannelse hos mus<sup>12)</sup>. Variationen med dosis kan beskrives tilfredsstillende i Katz' model ved hjælp af cellulære parametre fra f.eks. HeLa celler.

Forøgelsen af RBE ved lave doser har stor betydning i strålehygiejnisk sammenhæng. Da det er svært at måle effekten af lav-LET stråling ved lave doser, taber RBE begrebet imidlertid noget af sin betydning.

For høj-LET stråling med  $A \approx 1$  kan der laves en lineær ekstrapolation fra høje til lave doser, da skaderne sker langs partiklernes baner, og at der kun er antallet af baner til forskel mellem høje og lave doser. Ved lav-LET stråling, hvor cellen f.eks. skal rammes af to elektroner, vil man skulle bruge en kvadratisk ekstrapolation, således at effekten af lave doser skulle være mindre end beregnet ved lineær ekstrapolation fra de få data for høje dosers virkning på mennesker.

En grundig gennemgang af RBE for neutroner findes i reference 13.

Ilteffekten på overlevelseskurven hentyder til, at ved lav-LET stråling er  $D_{37}$  ca. 3 gange større, når celler bestråles anaerobisk, end når bestrålinger sker ved normale ilttensioner. Den fuldstændige forklaring på ilteffekten er endnu ikke fundet, men kort sagt kan den tilskrives, at iltmolekylet, som er et bi-radikal, kan reagere med dannede radikaler i cellekernen og dermed forhindre cellens reparationsmekanisme i at fungere effektivt.

Ilteffekten ved høj-LET stråling ligger i gamma-kill processen, og man kan derfor se, at jo højere LET des lavere ilteffekt. Ilteffekten for et givet cellulært system ved kendt  $z$  og  $\beta$  kan beregnes ud fra formlen, idet ilteffekten er givet ved overlevelseskurvens hældning for store doser, d.v.s.

$$-\left(\frac{dS}{dD}\right)_{D \rightarrow \infty} = \frac{S}{L} + (1-A) \cdot D_{37}$$

Heraf fås ilteffekten, OER, som

$$OER = \frac{\sigma_N/L + (1-A)D_{37}^N}{\sigma_{O_2}/L + (1-A)D_{37}^{O_2}}$$

hvor betegnelserne  $N$  og  $O_2$  hentyder til bestråling under henholdsvis kvælstof og ilt.  $\sigma_N$  og  $\sigma_{O_2}$  er ens. Dette følger umiddelbart af udtrykket for beregningen af  $\sigma$ . Ved  $A=1$  fås således  $OER=1$ .

Den lavere ilteffekt ved høj-LET stråling er den væsentligste drivkraft bag brug af høj-LET stråling inden for stråleterapi af kræft, idet mange kræftformer indeholder celler med nedsat iltindhold, og som således er mindre påvirkede af stråling end normalt væv, der har højere ilttension. Der er ikke nogen biologisk basis for, at RBE skulle være højere for kræftvæv end for normalt væv, når der ses bort fra ilteffekten.

De angivne formler for ion-kill og gamma-kill sandsynlighederne gælder for et mono-energetisk beam. En sådan situation kan kun sjældent opnås, fordi der vil optræde en energidispersion, så snart beamet har bevæget sig nogle få  $\mu m$  i et absorberende materiale.

Dette kan løses matematisk ved at dele energispektret op i en række diskrete komponenter homogene i  $z$  og  $\beta$ . Den totale ion-kill sandsynlighed  $\pi_i$  vil være produktet af ion-kill sandsynlighederne for disse separate, uafhængige komponenter. Den totale gamma-kill overlevelses sandsynlighed er knyttet til den totale gamma-kill dosis, der kan summeres fra de separate komponenter inklusive en eventuel kontaminering af  $\gamma$ -stråling. Da den totale sandsynlighed for celledrab er givet ved  $\pi_i \times \pi_\gamma$  fås

$$S = \left[ \exp \left( - \sum_j A_j \cdot F_j \right) \right] \cdot \left[ 1 - \left( 1 - \exp \left[ - \sum_j (1 - A_j) \cdot D_j / D_{50} \right] \right)^m \right]$$

hvor  $A_j$  er den del af dosis for komponent  $j$  afsat i ion-kill processen, og  $F_j$  er flux af komponent  $j$ .

Denne formalisme kan beskrive nedbremsningen af et tung-ion beam inklusive sekundære partikler. Den kan også anvendes til et neutron beam, hvor man kender energispektret af sekundære, tertiære, kvartære etc. partikler.

I mange henseender er denne formalisme for besværlig at arbejde med. I stedet kan man anvende et såkaldt ækvivalent strålingsfelt. Dette defineres ved at have samme  $\pi_i$ ,  $\pi_\gamma$  og  $D$  (total dosis) som det blandede strålingsfelt. Dette ækvivalente beam er kun en regnemæssig procedure og behøver ikke at kunne realiseres rent fysisk. En fordel ved anvendelsen af ækvivalent feltet er, at det er hurtigt at simulere bestråling med varierende bidrag af  $\gamma$ -stråling. Dette er nyttigt ved optimering af klinisk anvendelse af høj-LET terapi, hvor der også anvendes varierende doser af høj-energi fotoner.

REFERENCER

- 1) A. Mozumder and J.L. Magee, Theory of Radiation Chemistry VII, Structure and Reactions in Low LET Tracks. J. Chem. Phys. 45, 3332-3341, 1966.
- 2) R. Katz, M. Homayoonfar and S.C. Sharma, Inactivation of Cells by Heavy Ion Bombardment. Radiat. Res. 47, 402-425, 1971.
- 3) R. Katz, S.C. Sharma and H. Homayoonfar, The Structure of Particle Tracks. F.H. Attix (ed.) Topics in Radiation Dosimetry Suppl. 1, 317-383, 1972.
- 4) H. Dertinger and H. Jung, Molecular Radiation Biology, Ch. 5, Springer-Verlag, Berlin, 1970.
- 5) M.P.R. Waligorski and R. Katz, Supralinearity of Peak 5 and 6 in TLD-700. Nuclear Instruments and Methods 172, 463-470, 1980.
- 6) R. Katz and E.C. Pennington, Radiobiological Aspects of Supralinear Photographic Emulsions. Phys. Med. Biol. 323, 1115-1123, 1978.
- 7) A.M. Kellerer and H.H. Rossi, The Theory of Dual Radiation Action. Curr. Topics. Rad. Res. Quart. 8, 85-158, 1972.
- 8) A.M. Kellerer and H.H. Rossi, A Generalized Formulation of Dual Radiation Action. Radiat. Res. 75, 471-488, 1978.
- 9) D.T. Goodhead, Inactivation and Mutation of Cultured Mammalian Cells by Aluminium Characteristic Ultrasoft X-Rays III. Implications for Theory of Dual Radiation Action. Int. J. Radiat. Biol. 32, 43-70, 1977.



- 10) L. Cohen, A Cell Population Kinetic Model for Fractionated Radiation Therapy. I Normal Tissues. Radiology 101, 419-427, 1971.
- 11) L. Cohen, Cell Population Kinetics in Radiation Therapy: Optimization of Tumor Dosage. Cancer 32, 236-244, 1973.
- 12) J.L. Bateman, H.H. Rossi, A.M. Kellerer, C.V. Robinson and V.P. Bond, Dose Dependence of Fast Neutrons RBE for Lens Opacification in Mice. Radiat. Res. 51, 381-390, 1972.
- 13) R. Katz and S.C. Sharma, RBE-Dose Relations for Neutrons and Pions. Phys. Med. Biol. 20, 410-419, 1975.

## FIGURLISTE

Fig. 1. RBE vs LET for nogle biologiske materialer.

Fig. 2. Spor af en ilt-ion i fotografiske emulsioner af forskellig følsomhed. K5 er den mest følsomme emulsion.

Fig. 3. a) Fotografisk emulsion simulerer strålingsfølsomhed af et biologisk system ved fraktioneret dosis.

b) Fraktion af overlevelse som funktion af fraktioneret dosis for hamster celler.

c) Supralinearitet i strålingsfølsomhed for en fotografisk emulsion (fuldt optrukket linie) sammenlignet med eksperimentelle data for overlevelse af hamster celler.

Fig. 4. Elektron ionisationstversnit for kviksølv og molekylær brint.

Fig. 5. Elektron flux spektra af henholdsvis  $^{198}\text{Au}$  og  $^{64}\text{Cu}$   $\beta$ -stråler i aluminium (McConnel et al., 1968).

Fig. 6. Skematisk fremstilling af de strålingsfølsomme elementers placering omkring ionens spor.

Fig. 7. Middeldosis til det strålingsfølsomme element som funktion af afstanden fra ionens spor. Radius ( $a_0$ ) af det strålingsfølsomme element og ionens relative hastighed ( $\beta$ ) er parametre.

Fig. 8. Strålingsfølsomheden  $k_i$  som funktion af LET med  $D_{37}$  og ionens atomnummer som parametre.

Fig. 9. Inaktiveringssandsynlighed  $P$  som funktion af normeret dosis  $D/D_{37}$  med ekstrapolationstallet  $m$  som parameter.

Fig. 10. Overlevende fraktion som funktion af dosis.

Fig. 11. Inaktiveringstværsnit som funktion af  $z^2/\kappa\beta^2$  med ekstrapolationstallet  $m$  som parameter. Af hensyn til overskueligheden er kurverne lodret forskudt med eksponenten  $s$ .

Fig. 12. Overlevende fraktion som funktion af dosis for hamster celler med  $z$  og  $\beta$  som parametre. Af hensyn til overskueligheden er kurverne vandret forskudt med en faktor  $s$ .

Fig. 13. Overlevende fraktion af humane nyreceller som funktion af dosis ved bestråling med 200 kVp røntgen ( $A=0$ ) og 5.2 MeV  $\alpha$ -partikler ( $A=0.2$ ).

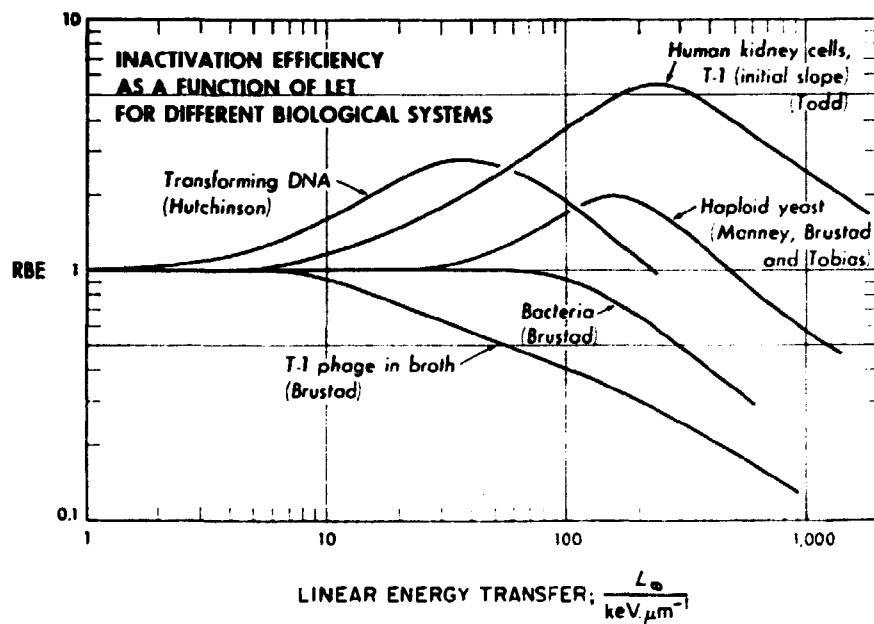


Fig. 1. RBE vs LET for nogle biologiske materialer.

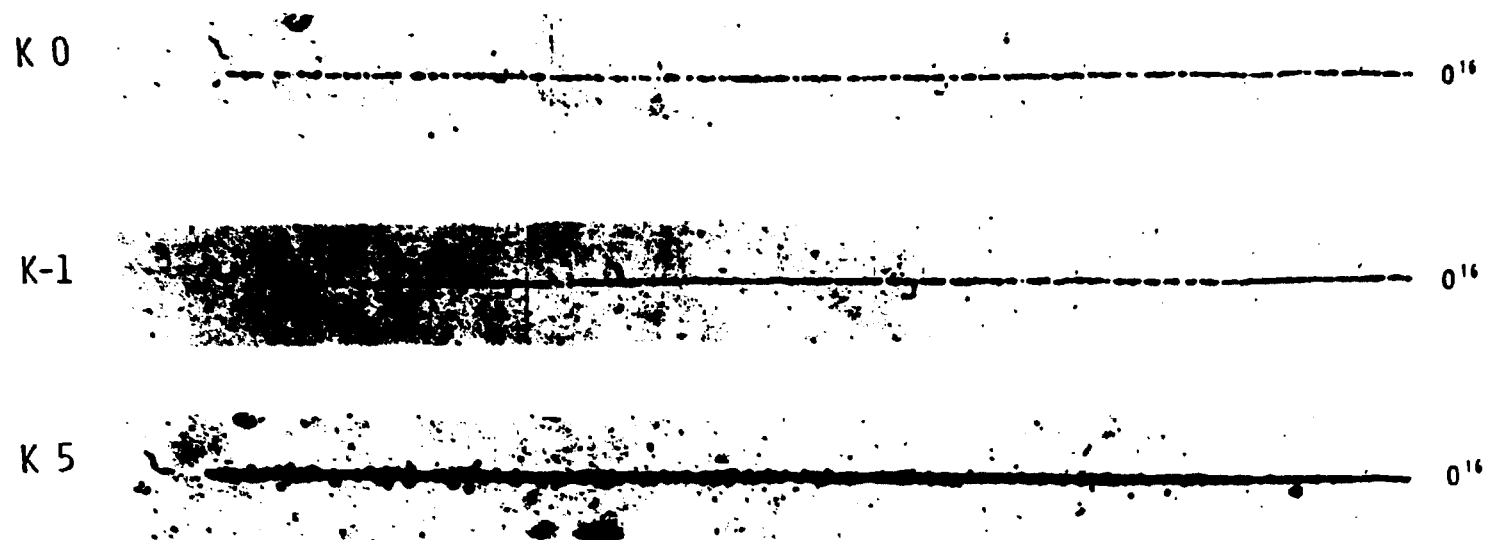
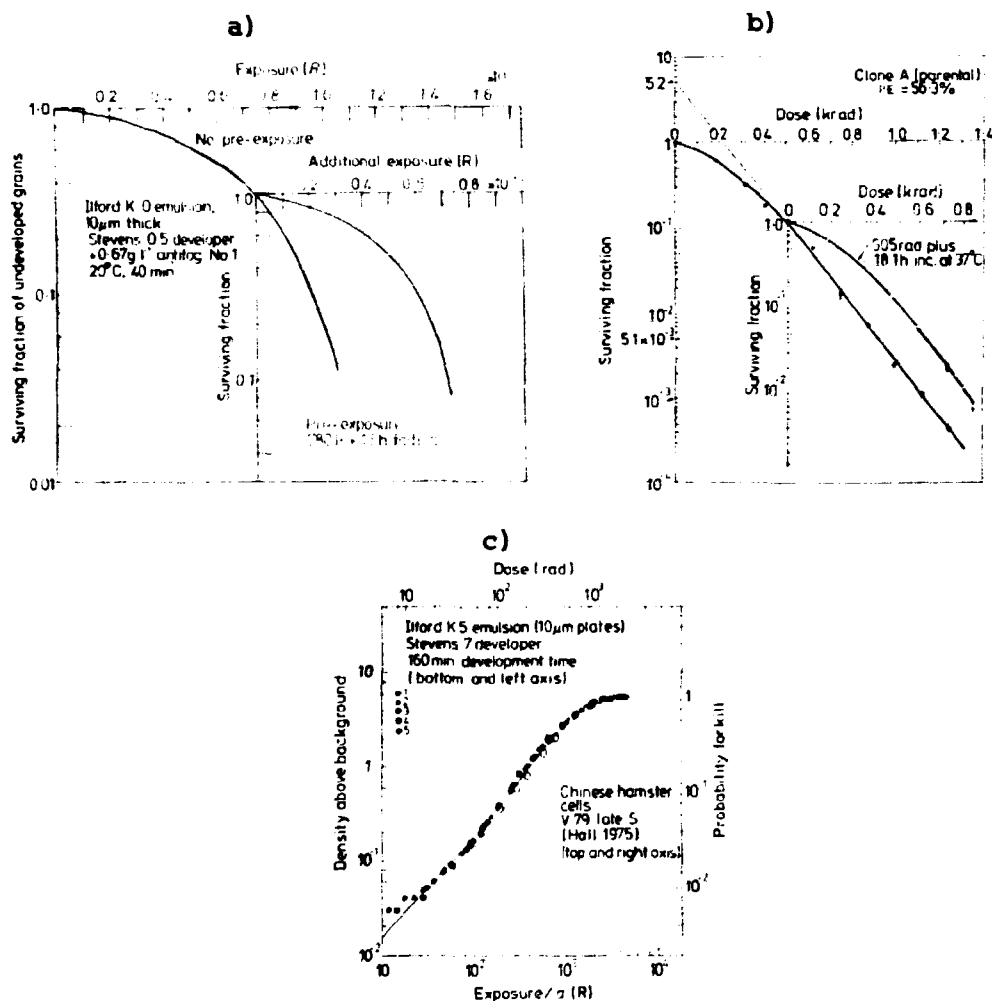


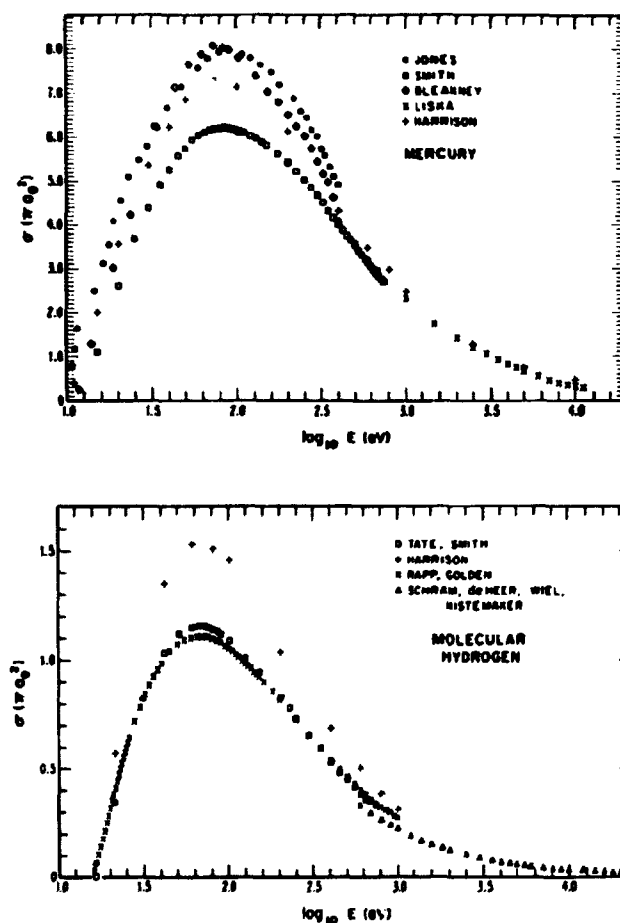
Fig. 2. Spor af en ilt-ion i fotografiske emulsioner af forskellig følsomhed.  $\times 5$  er den mest følsomme emulsion.



**Fig. 3.** a) Fotografisk emulsion simulerer strålingsfølsomhed af et biologisk system ved fraktioneret dosis.

b) Fraktion af overlevelse som funktion af fraktioneret dosis for hamster celler.

c) Supralinearitet i strålingsfølsomhed for en fotografisk emulsion (fuldt optrukket linie) sammenlignet med eksperimentelle data for overlevelse af hamster celler.



**Fig. 4.** Elektron ionisationstversnit for kviksølv og molekylær brint.

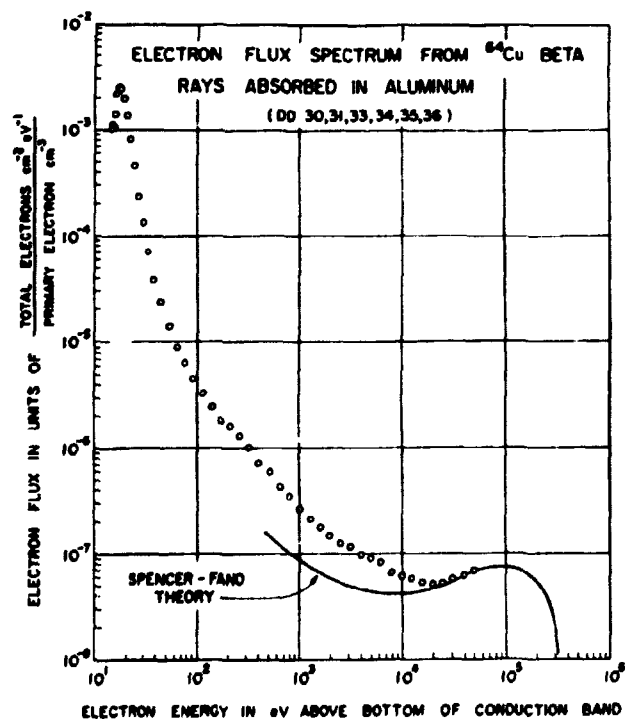
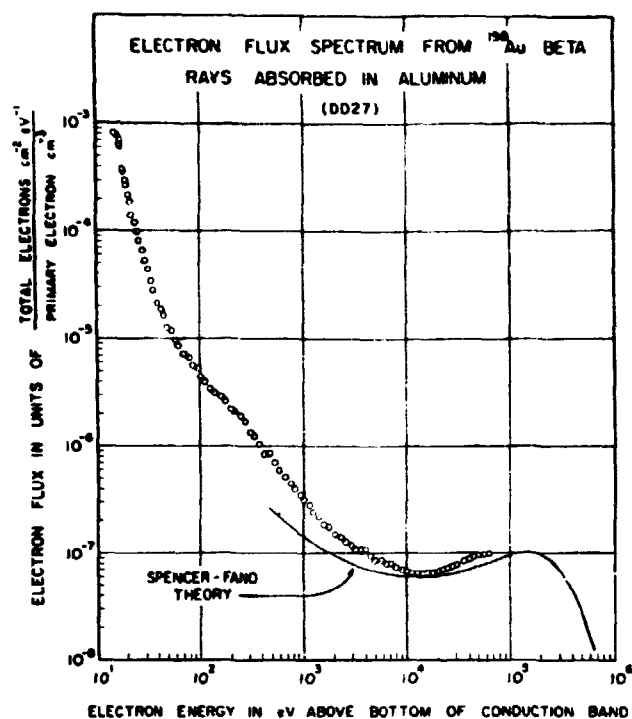
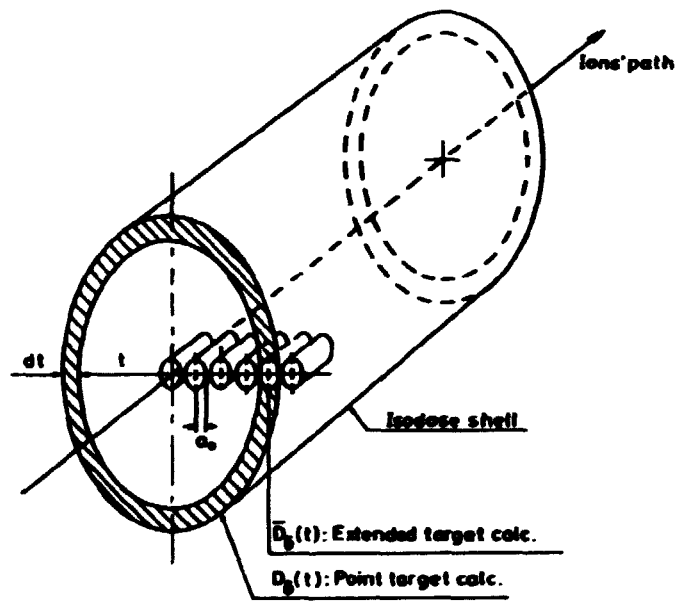
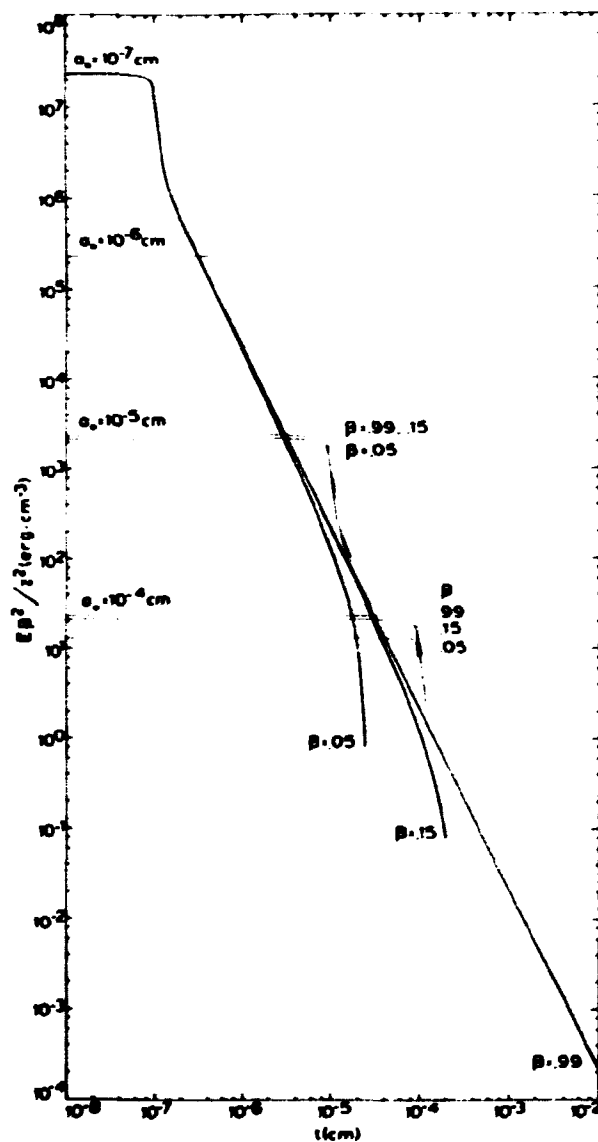


Fig. 5. Elektron flux spektra af henholdsvis  $^{198}\text{Au}$  og  $^{64}\text{Cu}$   $\beta$ -stråler i aluminium (McConnel et al., 1968).

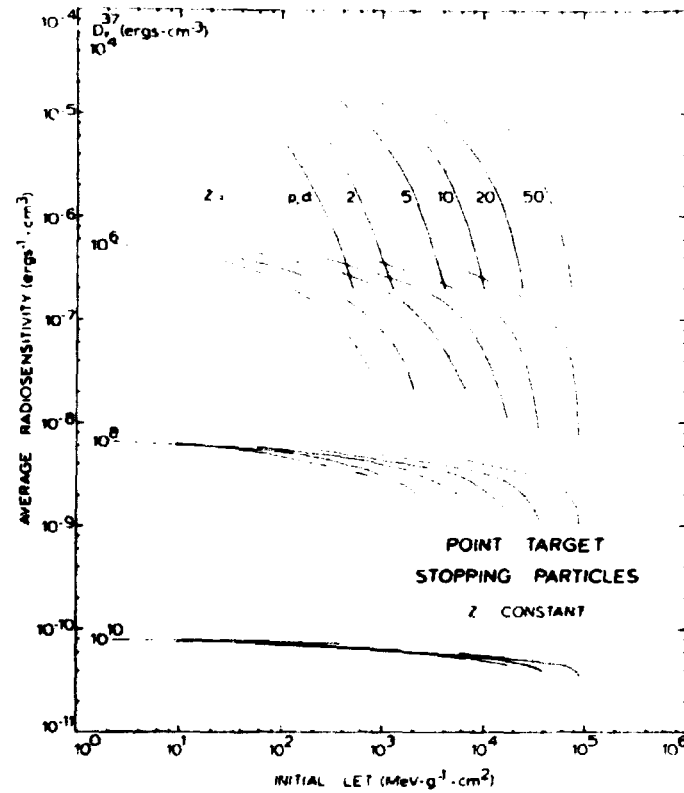




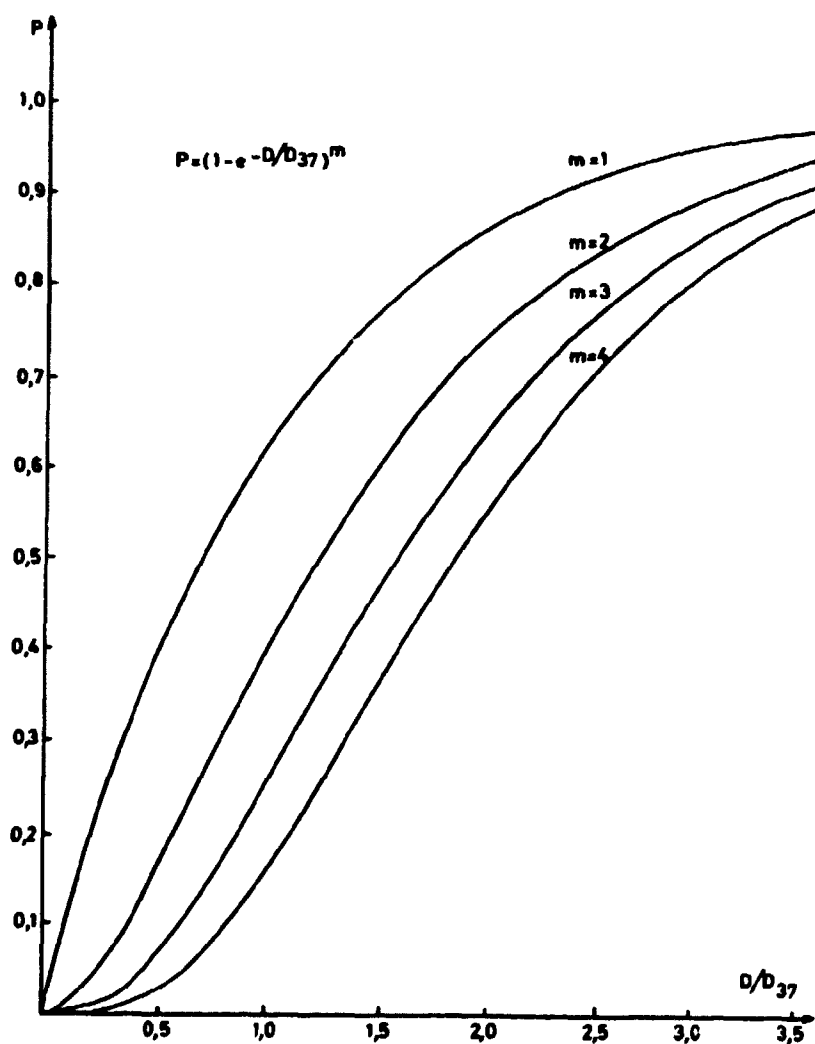
**Fig. 6.** Skematisk fremstilling af de strålingsfølsomme elementers placering omkring ionens spor.



**Fig. 7.** Middeldosis til det strålingsfølsomme element som funktion af afstanden fra ionens spor. Radius ( $a_0$ ) af det strålingsfølsomme element og ionens relative hastighed ( $\beta$ ) er parametre.



**Fig. 8.** Strålingsfølsomheden  $k_i$  som funktion af LET med  $D_{37}$  og ionens atomnummer som parametre.



**Fig. 9.** Inaktiveringssandsynlighed  $P$  som funktion af normeret dosis  $D/D_{37}$  med ekstrapolationstallet  $m$  som parameter.

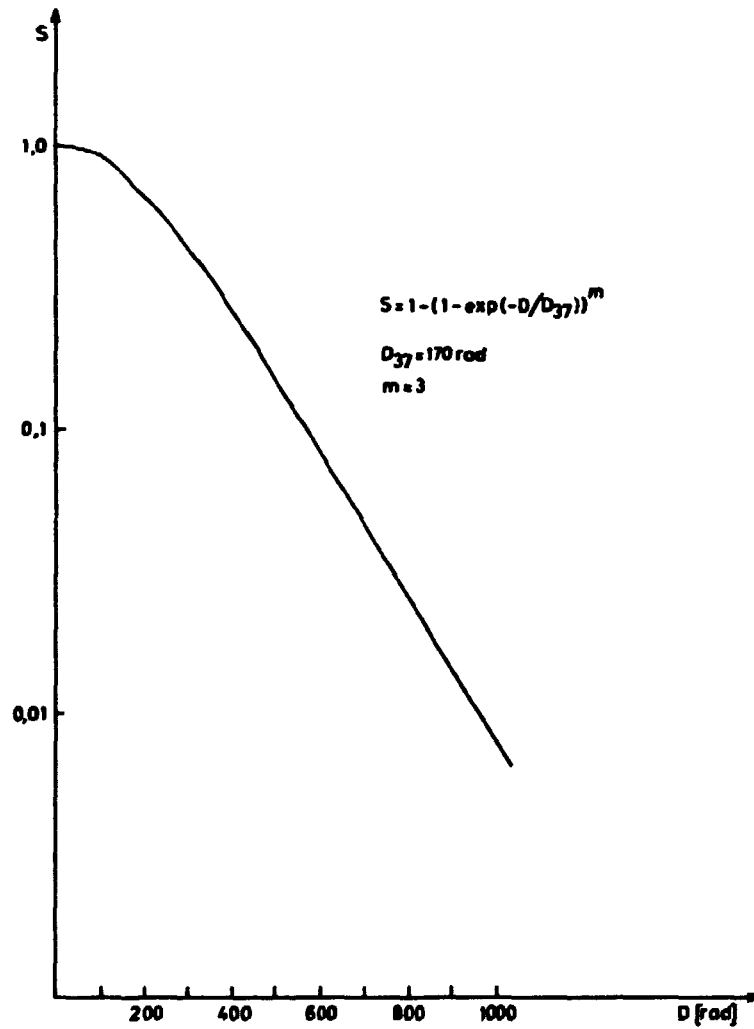
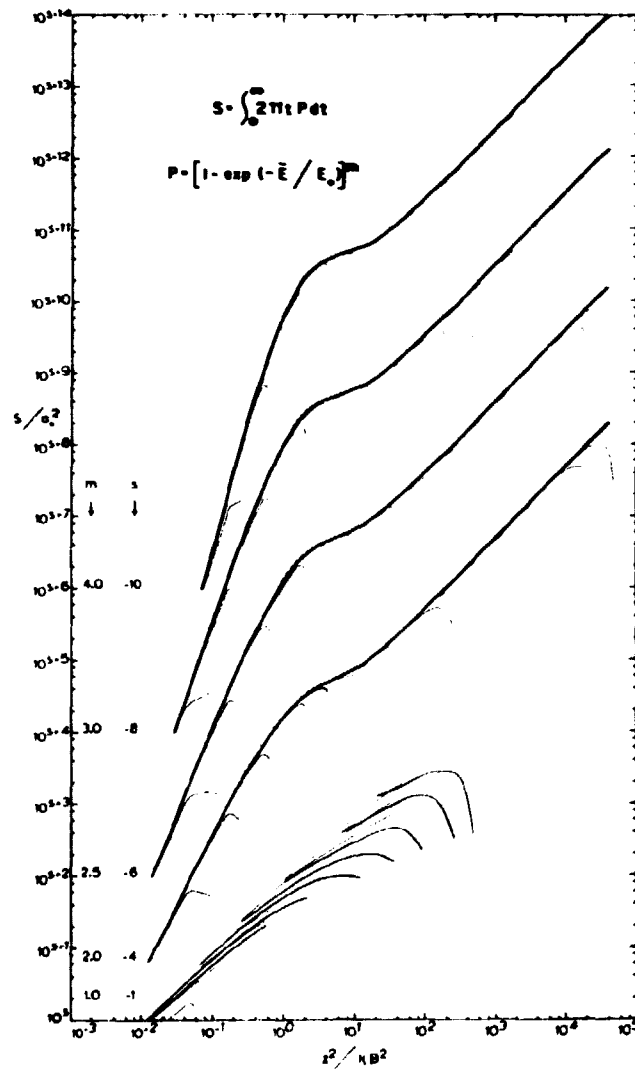
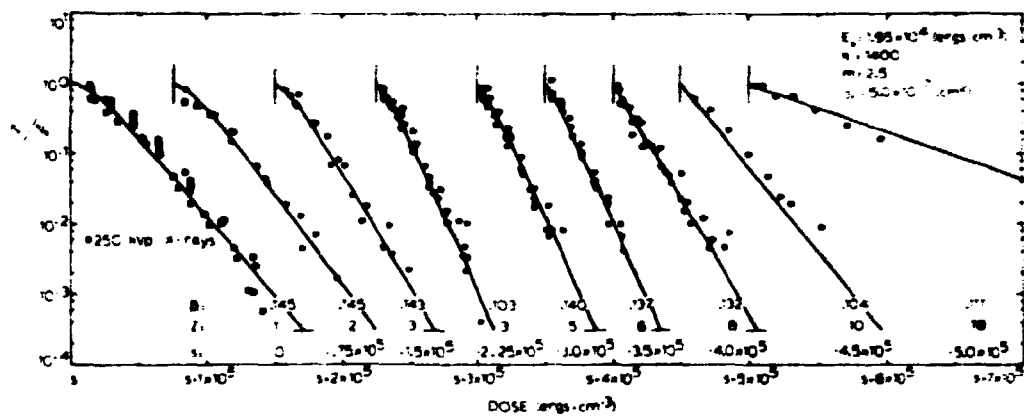


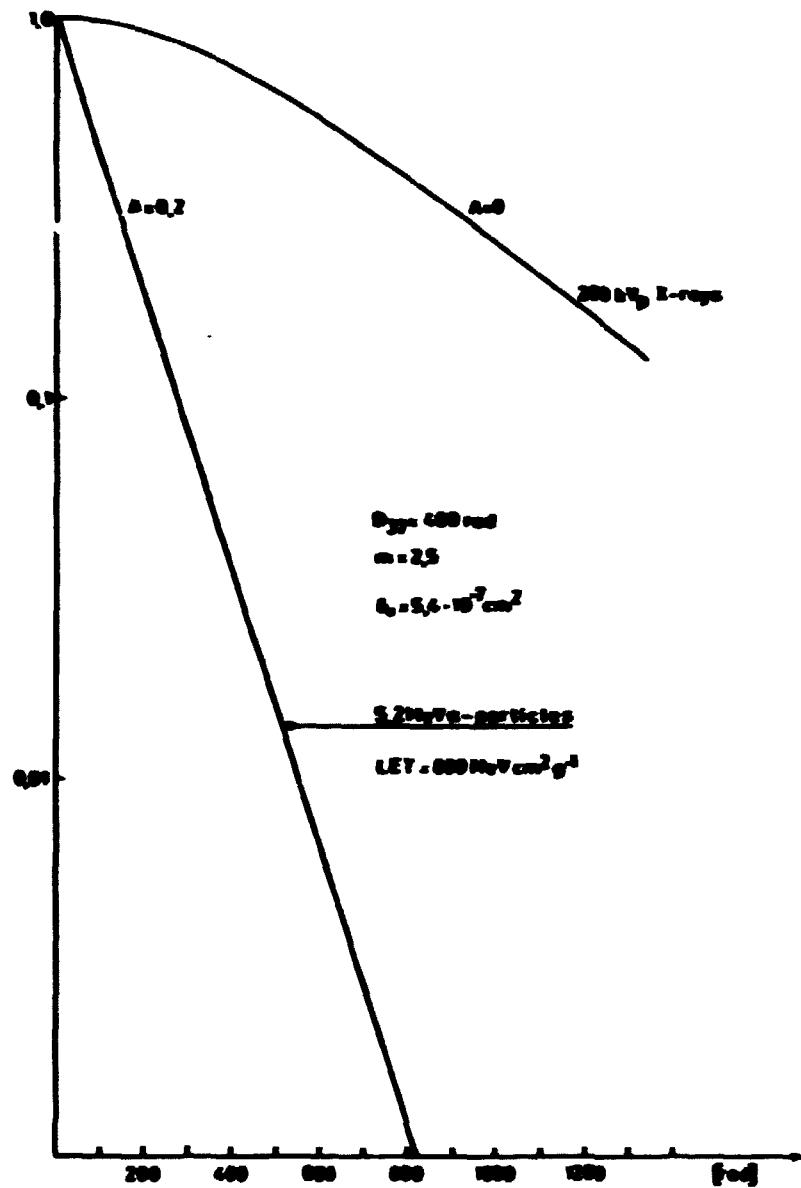
Fig. 10. Overlevende fraktion som funktion af dosis.



**Fig. 11.** Inaktiveringstversnit som funktion af  $z^2/k\beta^2$  med ekstrapolationstallet  $m$  som parameter. Af hensyn til overskueligheden er kurverne lodret forskudt med eksponenten  $s$ .



**Fig. 12.** Overlevende fraktion som funktion af dosis for hamster celler med  $z$  og  $\beta$  som parametre. Af hensyn til overskueligheden er kurverne vandret forskudt med en faktor  $s$ .



**Fig. 13.** Overlevende fraktion af humane nyreceller som funktion af dosis ved bestråling med 200 kVp røntgen ( $A=0$ ) og 5.2 MeV  $\alpha$ -partikler ( $A=0.2$ ).



Risø - M - 2315

<p>Title and author(s)</p> <p>Physical-Biological Model Describing the Biological Effectiveness and Application in Therapy of Heavy Ions.</p> <p>Kjeld J. Olsen* and Johnny W. Hansen</p> <p>*Department of Radiophysics KAS Herlev DK-2730 Herlev, Denmark</p>	<p>Date December 1981</p> <p>Department or group</p> <p>Accelerator</p> <p>Group's own registration number(s)</p>
<p>39 pages + tables + illustrations</p>	
<p>Abstract</p> <p>A description of the physical basis is performed for application of the track structure theory in the determination of the effectiveness of heavy-ion irradiation of one- and multihit target systems.</p> <p>It will be shown that for application of the theory on biological systems the effectiveness of heavy-ion irradiation is not adequately described by a RBE-factor, whereas the complete formulation of the probability of survival must be used, as the survival depends both on dose and radiation quality. The theoretical model of track structure can be used in dose-effect calculations for neutron and high-LET irradiation applied simultaneously with low-LET radiation in therapy.</p> <p>Available on request from Risø Library, Risø National Laboratory (Risø Bibliotek), Forsøgslæg Risø), DK-4000 Roskilde, Denmark Telephone: (02) 37 12 12, ext. 2262. Telex: 43116</p>	<p>Copies to</p>